



19 BUNDESREPUBLIK
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES
PATENTAMT

12 Offenlegungsschrift
10 DE 195 29 371 A 1

51 Int. Cl.⁶:
G 01 N 27/403
G 01 N 27/414
G 01 N 27/327
A 61 F 2/02
// A61F 2/14,9/08

21 Aktenzeichen: 195 29 371.1
22 Anmeldetag: 10. 8. 95
43 Offenlegungstag: 13. 2. 97

DE 195 29 371 A 1

71 Anmelder:
NMI Naturwissenschaftliches und Medizinisches
Institut, 72762 Reutlingen, DE

74 Vertreter:
E. Ott und Kollegen, 72160 Horb

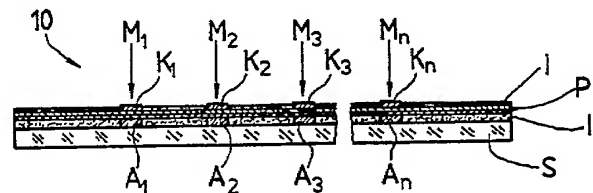
72 Erfinder:
Nisch, Wilfried, Dr., 72072 Tübingen, DE

56 Entgegenhaltungen:
EP 6 89 051 A
WIEGLEB, G.: Sensortechnik, Franzis Elektronik-
Fachbuch 1986, Sn 141-144;

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

54 Mikroelektroden-Anordnung

57 Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zum orts aufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen wie z. B. Zellkulturen, Gewebeschnitte "in vitro" oder biologisches Gewebe "in vivo". Um eine hohe Orts- und Zeitauflösung zu erreichen, schlägt die Erfindung vor, als Mikroelektroden (M_1 bis M_n) jeweils eine Kontaktierelektrode (K_1 bis K_n) über einer Anschlußelektrode (A_1 bis A_n) auf ein Substrat (S) aufzubringen, zwischen denen lichtempfindliche Elemente, vorzugsweise in Form einer durchgehenden Schicht (P), angeordnet sind. Durch Beleuchten der lichtempfindlichen Schicht (P) im Bereich einzelner Mikroelektroden (M_1 bis M_n) werden diese angesteuert. Die Ansteuerung erfolgt vorzugsweise im Durchlichtverfahren durch das Substrat (S) hindurch. In diesem Fall müssen Substrat (S) und Anschlußelektroden (A_1 bis A_n) lichtdurchlässig sein. Bei Ansteuerung mittels Auflicht werden die Kontaktierelektroden (K_1 bis K_n) lichtdurchlässig ausgebildet (Figur 1b).



DE 195 29 371 A 1

Die Erfindung betrifft eine Mikroelektroden-Anordnung zur orts aufgelösten, insbesondere extrazellulären Ableitung Messung elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen.

Biologische Zellen oder Netzwerke aus biologischen Zellen wie z. B. Zellkulturen, Gewebeschnitte "in vitro" oder biologisches Gewebe "in vivo" werden in der Elektrophysiologie üblicherweise durch Glasmikroelektroden mit Elektrolytfüllung oder durch Metallmikroelektroden kontaktiert. Die Elektroden werden mittels eines sog. Mikromanipulators in eine Zelle eingestochen (intrazelluläres Verfahren), mit einer Zellmembran in dichten Kontakt gebracht (patch clamp — Verfahren) oder in die Nähe der Zellmembran gebracht (extrazelluläres Verfahren), so daß die Mikroelektroden elektrisch leitend über eine Elektrolytlösung mit den biologischen Zellen des Netzwerks verbunden ist. Der Nachteil dieser Kontaktier-Verfahren ist, daß nur eine oder mit großem Aufwand nur wenige Zellen gleichzeitig mit Mikroelektroden kontaktiert und infolgedessen keine Netzwerkeigenschaften untersucht werden können.

Aus diesem Grunde wurde in neuerer Zeit versucht, ein Netzwerk aus biologischen Zellen mittels Mikroelektroden, die auf ein Substrat (Träger) mit aus der Mikroelektronik bekannten Methoden aufgebracht und mikrostrukturiert sind, an vielen Stellen gleichzeitig zu kontaktieren, um elektrische Zellpotentiale extrazellulär ableiten oder die Zellen elektrisch stimulieren zu können. Dabei sollen die Mikroelektroden in möglichst hoher Dichte angeordnet sein, um eine hohe örtliche Auflösung zu erzielen. Desweiteren sollen die elektrischen Potentiale der Zellen möglichst gleichzeitig, also parallel, abgeleitet bzw. elektrische Potentiale zur Stimulation des Netzwerks gleichzeitig an dessen Zellen angelegt werden können, um eine hohe zeitliche Auflösung zu erreichen.

Dabei besteht allerdings das Problem, daß elektrische Leitungen von den einzelnen Mikroelektroden isoliert bis zu einer Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl. geführt werden müssen. Die Vielzahl voneinander isolierter, paralleler Leitungen begrenzt die örtliche Auflösung der Mikroelektroden-Anordnung.

Eine andere Möglichkeit ist, einen integrierten elektronischen Schalter für jede Mikroelektrode auf dem Substrat unterzubringen und die Mikroelektroden im Multiplexbetrieb einzeln oder in Gruppen zeitlich nacheinander mit der Meß- oder Stimulationselektronik zu verbinden (anzusteuern). Dies erfordert einen sehr hohen Aufwand an integrierter Schaltungstechnik (VLSI Technik) und verteuert dadurch die Mikroelektroden-Anordnung ganz erheblich. Des weiteren bleibt die örtliche Auflösung wegen der auf dem Substrat unterzubringenden elektronischen Schalter begrenzt. Darüber hinaus können die Mikroelektroden nicht mehr gleichzeitig, sondern nur einzeln oder in Gruppen nacheinander angesteuert werden, die Zeitauflösung der Ableitung oder Stimulation wird herabgesetzt. Weiterer Nachteil sind Störspannungen, die von den elektronischen Schaltern beim Schalten auf die Mikroelektroden und auf deren Anschlußleitungen übertragen werden können und das Meßsignal überlagern. Diese Störspannungen verschlechtern das Meßergebnis und das Signal/Rauschverhältnis. Die Störspannungen können das Meßsignal um ein Vielfaches übersteigen, weswegen ihr Abklingen nach dem Schalten abgewartet werden muß,

bevor überhaupt gemessen oder stimuliert werden kann. Dadurch wird die Zeitauflösung der Mikroelektroden-Anordnung weiter herabgesetzt.

Die Anzahl der Mikroelektroden bekannter Mikroelektroden-Anordnungen ist infolgedessen begrenzt (weniger als 100 Mikroelektroden).

Der Erfindung liegt daher die Aufgabe zugrunde, eine A Mikroelektroden-Anordnung der eingangs genannten Art mit einer sehr großen Anzahl an Mikroelektroden zu schaffen, die durch kleine Abmessungen der Mikroelektroden und Abstände voneinander eine hohe Ortsauflösung und außerdem eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht.

Diese Aufgabe wird durch die Merkmale der Ansprüche 1 und 9 gelöst. Jede Mikroelektrode der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung weist eine Kontaktierelektrode, einen Anschluß für eine Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl., im folgenden als Anschlußelektrode bezeichnet, sowie ein lichtempfindliches Element auf.

Die Kontaktierelektrode ist über eine Elektrolytlösung in elektrisch leitenden Kontakt mit einer biologischen Zelle eines Netzwerks bringbar. Dies erfolgt vorzugsweise, indem die Mikroelektroden-Anordnung an ein Netzwerk biologischer Zellen heran und dadurch die Mikroelektroden in unmittelbare Nähe von Zellmembranen gebracht werden, also extrazellulär. Dabei besteht ein elektrischer Übergangswiderstand (Impedanz) zwischen den Zellen und den Mikroelektroden.

Das lichtempfindliche Element, das bei Dunkelheit einen sehr hohen elektrischen Widerstand hat, der sich bei Auftreffen von Licht verringert (oder umgekehrt), ist zwischen der Kontaktierelektrode und der Anschlußelektrode angeordnet und dient als Schalter, der die Kontaktierelektrode von der Anschlußelektrode isoliert oder als ohmscher Widerstand mit der Anschlußelektrode verbindet. Betätigt wird dieser Schalter, indem Licht auf ihn, d. h. auf das lichtempfindliche Element, gerichtet wird. Somit ist jede Mikroelektrode für sich durch Licht ansteuerbar, die Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung sind lichtadressierbar.

Die Erfindung hat den Vorteil, daß ihre Mikroelektroden sehr kleine Abmessungen aufweisen und sehr dicht beieinander anordenbar sind, so daß sich eine hohe örtliche Auflösung erzielen läßt. Weiterer Vorteil der Erfindung ist, daß die Mikroelektroden einzeln oder in Gruppen gleichzeitig, d. h. parallel ansteuerbar sind, was eine hohe zeitliche Auflösung ermöglicht. Weiterer Vorteil ist, daß durch die Ansteuerung mit Licht keine Störspannungen auftreten, die das Meßsignal überlagern und deren Abklingen vor einer Messung oder bis zu einer Stimulation abgewartet werden müßte.

Die Kontaktierelektroden, das lichtempfindliche Element und die Anschlußelektroden können in zwei oder drei Ebenen übereinander oder auch in eine Ebene nebeneinander auf einem Substrat angeordnet werden. Dabei ergibt die Anordnung in drei Ebenen übereinander die dichteste Anordnung der Mikroelektroden beieinander und damit die höchste örtliche Auflösung.

Zur Isolation der Kontaktierelektroden und der Anschlußelektroden der verschiedenen Mikroelektroden voneinander kann das lichtempfindliche Element dienen, das vorzugsweise wenn es nicht mit Licht beaufschlagt wird, also dunkel ist, elektrisch isoliert. Das lichtempfindliche Element ist in diesem Fall als für alle oder für Gruppen von Mikroelektroden gemeinsame, durchgehende Schicht ausgebildet, auf die örtlich auf die an-

zusteuern den Mikroelektroden begrenzt Licht gerichtet wird. In diesem Fall muß zur Ansteuerung mit Licht entweder die Kontaktierelektrode oder die Anschlußelektrode und das Substrat, auf das die Mikroelektroden aufgebracht sind, lichtdurchlässig sein.

Werden die lichtempfindlichen Elemente neben den Kontaktierelektroden oder neben den Anschlußelektroden angeordnet, so können die Kontaktierelektroden und die Anschlußelektroden lichtundurchlässig, aus demselben Material hergestellt und in einem Arbeitsgang auf das Substrat aufgebracht werden:

Die Anschlußelektroden aller oder von Gruppen der Mikroelektroden können zu einer gemeinsamen Anschlußelektrode vereinigt sein. Dadurch verringert sich die erforderliche Anzahl an Anschlußleitungen, jedoch können die Mikroelektroden nicht mehr parallel sondern nur seriell bzw. in Gruppen parallel angesteuert werden.

Zur Ansteuerung der Mikroelektroden ist bei einer Ausgestaltung der Erfindung eine Lichtfaseroptik vorgesehen, die vorzugsweise so viele Lichtfasern aufweist, wie die Anordnung Mikroelektroden umfaßt, so daß zu jeder Mikroelektrode eine Lichtfaser führt. Dabei können die Stirnenden der Lichtfasern, aus denen das Licht austritt, als Substrat für die Mikroelektroden dienen.

Bei einer Weiterbildung der Erfindung weist die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser auf. Vorzugsweise sind die Lichtquellen zu einer Matrix zusammengefaßte Leuchtdioden.

Die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung läßt sich zur Ableitung von Impulsen oder zur elektrischen Stimulation von Nervenzellen in Pflanzen oder Lebewesen implantieren. Beispielsweise ist die erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung als Retina-Implantat verwendbar.

Zur Ansteuerung bestimmter Mikroelektroden der erfindungsgemäßen Anordnung findet fokussiertes Licht, beispielsweise ein Laserstrahl Verwendung. Es können Muster aus Lichtpunkten, Lichtbalken oder dergleichen auf die Anordnung projiziert werden, um bestimmte Mikroelektroden gleichzeitig anzusteuern.

Die Erfindung wird nachfolgend anhand eines in der Zeichnung dargestellten Ausführungsbeispiels näher erläutert. Es zeigen:

Fig. 1 einen Schnitt durch eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung mit seriell (Fig. 1a) bzw. parallel (Fig. 1b) anzusteuern den Mikroelektroden;

Fig. 2 eine schematische Darstellung einer erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnung (Fig. 2a seriell, Fig. 2b parallel);

Fig. 3 eine Draufsicht auf eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung mit spaltenparallel geschalteten und zeilenparallel anzusteuern den Mikroelektroden; und

Fig. 4 einen Schnitt entlang Linie IV-IV in Fig. 3.

Die in Fig. 1a und b dargestellte, erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung 10 ist auf ein Substrat S aufgebracht. Das Substrat S besteht vorzugsweise aus einem lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Glas oder Kunststoff. Es kann jedoch auch aus einem lichtundurchlässigen Material wie z. B. Keramik oder Silizium mit Oxidschichtisolator bestehen, die ansich aus der Mikroelektronik bekannt sind.

Die Mikroelektroden M_1 bis M_n umfassen Anschlußelektroden A , A_1 bis A_n , lichtempfindliche Elemente P und Kontaktierelektroden K_1 — K_n , die in genannter Reihenfolgen in drei Ebenen übereinander als Dünnschichtelemente auf das Substrat S aufgebracht sind. Bei

serieller Ansteuerung der Mikroelektroden M_1 bis M_n kann eine einzige, durchgehende Anschlußelektrode A für alle Mikroelektroden M_1 bis M_n gemeinsam auf das Substrat S aufgebracht sein (Fig. 1a). Bei paralleler Ansteuerung weist jede Mikroelektrode M_1 bis M_n eine Anschlußelektrode A_1 bis A_n auf, die durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt sind. Die Isolatorschicht I ist in einer Ebene mit den Anschlußelektroden A_1 bis A_n auf das Substrat S aufgebracht.

Die lichtempfindlichen Elemente sind als durchgehende Schicht P für alle Mikroelektroden M_1 bis M_n gemeinsam auf die Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n und ggf. die Isolierschicht I aufgebracht. Auf die lichtempfindlichen Elemente bildende lichtempfindliche Schicht P sind die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n aufgebracht, die sich bei paralleler Ansteuerung über den Anschlußelektroden A_1 bis A_n befinden. Die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n sind ebenfalls mit einer Isolatorschicht I voneinander getrennt, die in einer Ebene mit den Kontaktierelektroden K_1 bis K_n auf die lichtempfindliche Schicht P aufgebracht sind. Die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n stehen geringfügig über ihre Isolatorschicht I vor.

Die als Dünnschichtelemente ausgebildeten Kontaktierelektroden K_1 bis K_n , lichtempfindlichen Elemente P und Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n werden durch Aufdampfen, Sputtern oder PECVD (Plasma-Enhanced-Chemical-Vapor-Deposition) auf das Substrat S aufgebracht und mit photolithografischen Methoden mikrostrukturiert.

Die Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n bestehen aus einem elektrisch gut leitfähigen, vorzugsweise lichtdurchlässigen Material, wie z. B. Indiumzinnoxid (ITO) oder Zinkoxid (ZnO).

Die als durchgehende Schicht P ausgebildeten, lichtempfindlichen Elemente können als Dünnschicht-Fotowiderstände, Fotodioden mit PN- oder PIN-Übergang oder als Fototransistoren ausgeführt sein, die in Dünnschichttechnologie aus Materialien wie z. B. amorphem Silizium (Si), Cadmiumsulfid (CdS) oder Cadmiumselenid (CdSe) hergestellt sein können.

Die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n bestehen vorzugsweise aus einem biokompatiblen, leitfähigen Material wie z. B. Gold (Au), Platin (Pt), Titan (Ti), Iridium (Ir) und sind durch die biokompatible Isolatorschicht I aus z. B. Siliziumoxid, Siliziumnitrid oder Polyimid voneinander isoliert. Die Kontaktierelektroden können auch aus lichtdurchlässigem Material, wie es für die Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n Verwendung findet, hergestellt sein. Ebenso können die Anschlußelektroden A, A_1 bis A_n lichtundurchlässig aus demselben Material wie die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n hergestellt sein.

Bei der in Fig. 1a dargestellten Ausführungsform der Erfindung ist eine gemeinsame Leitung für alle Mikroelektroden M_1 bis M_n zum Anschluß an eine Meß- oder Stimulationselektronik oder dgl. an der gemeinsamen, durchgehend ausgebildeten Anschlußelektrode A, vorzugsweise in deren Randbereich, angebracht (nicht dargestellt). Bei der in Fig. 1b dargestellten Ausführungsform der Erfindung mit voneinander isolierten Anschlußelektroden A_1 bis A_n weisen diese jeweils eigene Anschlußleitungen auf (nicht dargestellt).

Die schematische Darstellung der Fig. 2a und b zeigt die Anwendung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10 aus Fig. 1a und b zur Ableitung elektrischer Zellpotentiale oder zum elektrischen Stimulieren von Netzwerken biologischer Zellen Ze. Die biologischen Zellen Ze befinden sich in einem zylindri-

schen Kulturgefäß Ge in einem physiologischen Elektrolyten E. Den Boden des Kulturgefäßes Ge bildet das Substrat S mit der Mikroelektroden-Anordnung M_1 bis M_n aus Fig. 1a und b. Dabei befinden sich die in Fig. 2a und b nicht im einzelnen dargestellten Kontaktierelektroden K_1 bis K_n dicht an Zellmembranen der Zellen Ze und sind dadurch über den Elektrolyten elektrisch leitend mit jeweils einer Zelle Ze verbunden (extrazellulär), wobei ein elektrischer Widerstand (Impedanz) zwischen Zelle Ze und der Kontaktierelektrode K_1 bis K_n der jeweiligen Mikroelektrode M_1 bis M_n besteht.

In den physiologischen Elektrolyten E ist eine Referenzelektrode Re aus Metall getaucht, so daß ein elektrisches Potential an jeder gewünschten Stelle des Netzwerks biologischer Zellen Ze mit den Mikroelektroden M_1 bis M_n gemessen oder das Netzwerk biologischer Zellen Ze an allen gewünschten Stellen mit den Mikroelektroden M_1 bis M_n elektrisch stimuliert werden kann.

Die auf dem Substrat S aufgebrachten lichtempfindlichen Elemente P_1 bis P_n und Anschlußelektroden A_1 bis A_n sind in Fig. 2a und b mit ihren Anschlußleitungen Z_1 bis Z_n in Form eines elektrischen Schaltbildes dargestellt.

Die Fig. 3 und 4 zeigen eine erfindungsgemäße Mikroelektroden-Anordnung 10 mit spaltenparallel geschalteten Mikroelektroden M_1 bis M_n , wobei der Schnitt gemäß Fig. 4 den Fig. 1a und b entspricht. Aufbau und Anordnung der Kontaktierelektroden K_1 bis K_n , die durch eine Isolatorschicht I voneinander isoliert sind, und die darunter liegende lichtempfindliche Dünnschicht P stimmt mit der oben beschriebenen, in Fig. 1a und b dargestellten Anordnung überein. In Fig. 3 ist die matrixförmige Anordnung der Mikroelektroden M_1 bis M_n zu sehen. Anschlußelektroden A_1 bis A_n sind als parallele, in einer Spaltenrichtung durchgehende Leiterbahnen ausgebildet, die sich an einem Rand des Substrats S zu Kontaktierflächen Z_1 bis Z_5 vergrößern. An den Kontaktierflächen Z_1 bis Z_5 werden nicht dargestellte Anschlußkabel zum Anschluß der Mikroelektroden-Anordnung 10 an eine Meß- oder Stimulationselektronik angelötet, angeschweißt oder auf sonstige, ansich bekannte Weise elektrisch leitend angebracht. Die Mikroelektroden M_1 bis M_n sind bei der Ausführungsform gemäß Fig. 3 und 4 zu je eine Spalte umfassenden Gruppen zusammengefaßt. Anstelle von Spalten können beispielsweise auch Kreise oder sonstige Gruppen von Mikroelektroden M_1 bis M_n zusammengefaßt werden.

Die Anschlußelektroden A_1 bis A_5 sind durch eine Isolatorschicht I voneinander getrennt. Als Materialien für die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n , die lichtempfindliche Schicht P, die Anschlußelektroden A_1 bis A_n , die Isolatorschichten I und das Substrat können die selben Materialien wie zu Fig. 1a und b aufgeführt Verwendung finden.

Bei der spaltenparallelen Schaltung der Mikroelektroden M_1 bis M_n kann jeweils nur eine Mikroelektrode M_1 bis M_n jeder Spalte angesteuert, d. h. mit ihr abgeleitet oder stimuliert werden. Die Ansteuerung kann zeilenweise oder auch nach einem anderen Muster erfolgen.

Die Ansteuerung der erfindungsgemäßen Mikroelektroden-Anordnungen 10, die nachfolgend anhand Fig. 3 erläutert wird, erfolgt mittels eines fokussierten oder geformten Lichtstrahls oder eines projizierten Lichtbildes, das beispielsweise unter Verwendung eines Lasers erzeugt oder mittels Glasfasern den Mikroelektroden M_1 bis M_n zugeführt wird. Zur Ansteuerung wird die lichtempfindliche Schicht P im Bereich einer oder meh-

rerer anzusteuender Mikroelektroden M_1 bis M_n beleuchtet. Der beleuchtete Bereich bildet das lichtempfindliche Element der jeweiligen Mikroelektrode M_1 bis M_n . Der beleuchtete Bereich der lichtempfindlichen Schicht P wird elektrisch leitend, so daß die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n der angesteuerten Mikroelektroden M_1 bis M_n elektrisch leitend mit der zugehörigen Anschlußelektrode A_1 bis A_5 verbunden ist und das elektrische Potential einer in der Nähe der jeweiligen Mikroelektrode M_1 bis M_n befindlichen, biologischen Zelle (Fig. 2a und b) abgeleitet, d. h. gemessen oder die biologische Zelle elektrisch stimuliert werden kann.

Die Ansteuerung erfolgt entweder mittels Auflicht d. h. durch das Netzwerk biologischer Zellen hindurch von der Seite der Kontaktierelektroden K_1 bis K_n her. In diesem Fall müssen die Kontaktierelektroden K_1 bis K_n lichtdurchlässig oder seitlich neben den sie von ihrer Anschlußelektrode A_1 bis A_5 trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Ebenso kann die Ansteuerung mit Durchlicht von der Seite des Substrats S her erfolgen. In diesem Fall muß das Substrat S und müssen die Anschlußelektroden A_1 bis A_5 lichtdurchlässig oder neben der sie von den Kontaktierelektroden K_1 bis K_n trennenden, das lichtempfindliche Element bildenden lichtempfindlichen Schicht P angeordnet sein. Im unbeleuchteten Bereich isoliert die Dünnschicht P. Sie bildet also durch örtlich begrenzte Beleuchtung im Bereich einer Mikroelektrode M_1 bis M_n im beleuchteten Bereich das lichtempfindliche Element dieser Mikroelektrode M_1 bis M_n .

Bei Verwendung von amorphen Silizium werden bis zu fünf Zehnerpotenzen umfassende Widerstandsverhältnisse zwischen beleuchtet (hell) und unbeleuchtet (dunkel) erreicht. Bei einer Mikroelektrode M_1 bis M_n mit einer Fläche von $10\ \mu\text{m}$ mal $10\ \mu\text{m}$ und einer Dicke von $0,1\ \mu\text{m}$ ergibt sich bei einer Dunkelleitfähigkeit von $\Sigma = 10^{-9}\ (\text{Ohm} \times \text{cm})^{-1}$ ein Dunkelwiderstand von $10^{10}\ \Omega$ und bei Lichtbestrahlung ein Hellwiderstand von $10^5\ \Omega$. Eine Kontaktierelektrode K_1 bis K_n hat bei der genannten Fläche von $10\ \mu\text{m} \times 10\ \mu\text{m}$ durch das Elektrolyt E zur biologischen Zelle Ze einen Widerstand von etwa ebenfalls $10^5\ \Omega$, der durch die Helmholtz-Doppelschicht an der Grenzfläche Metall/Elektrolyt bestimmt wird. Es ergibt sich ein Gesamtübergangswiderstand von der biologischen Zelle Ze zur Anschlußelektrode A_1 bis A_5 bei Lichtbestrahlung des lichtempfindlichen Elements P ein Widerstand von etwa $2 \times 10^5\ \Omega$. Ihm gegenüber beträgt der Gesamtübergangswiderstand bei dunklem lichtempfindlichem Element P etwa $10^{10}\ \Omega$. Es ergibt sich ein gutes Kontakt/Trenn-Verhältnis durch die hell/dunkel-Tastung der Mikroelektroden M_1 bis M_n zu ihrer Ansteuerung.

Da der Abstand zwischen den Mikroelektroden M_1 bis M_n groß gegenüber der Schichtdicke der lichtempfindlichen Schicht P ist, kann auf eine Isolierung der von ihr gebildeten lichtempfindlichen Elemente voneinander verzichtet werden und diese als durchgehende Schicht P ausgeführt sein, wie es beschrieben und dargestellt ist. Die Ansteuerung der Mikroelektroden M_1 bis M_n erfolgt bei dem in Fig. 3 dargestellten Ausführungsbeispiel der Erfindung mittels eines in Zeilenrichtung, also quer zu den Anschlußelektroden A_1 bis A_5 verlaufenden Lichtbalkens L, der die lichtempfindlichen Elemente in einer Zeile angeordneter Mikroelektroden M_1 bis M_n beleuchtet. Es werden also die Mikroelektroden M_1 bis M_n einer Zeile gleichzeitig angesteuert und die elektrischen Zellpotentiale der von diesen kontaktierten biolo-

gischen Zellen Ze über die Anschlußelektroden A₁ bis A₅ abgeleitet oder diese biologischen Zellen Ze elektrisch stimuliert. Der Lichtbalken L ist in Spaltenrichtung beweglich (Doppelpfeil in Fig. 3). Die Ansteuerung kann selbstverständlich auch in verschiedenen Zeilen erfolgen, also nicht mittels eines Lichtbalkens, sondern mittels auf einzelne Mikroelektroden M₁ bis M_n gerichteter Lichtpunkte, wobei aus jeder Spalte nur eine Mikroelektrode M₁ bis M_n zu einem Zeitpunkt angesteuert werden kann. Ist der Abstand der Mikroelektroden M₁ bis M_n nicht ausreichend groß, so daß sich die Signale nebeneinander liegender Mikroelektroden M₁ bis M_n im vom Lichtbalken L beleuchteten und damit leitfähigen Bereich der lichtempfindlichen Schicht P gegenseitig beeinflussen, so kann kein durchgehender Lichtbalken L zur Ansteuerung der Mikroelektroden M₁ bis M_n Verwendung finden, es muß vielmehr zwischen den Mikroelektroden M₁ bis M_n stets ein dunkler Bereich verbleiben oder aber eine zusätzliche Isolatorschicht zwischen den Anschlußelektroden A₁ bis A₅ in der lichtempfindlichen Schicht P angebracht sein (nicht dargestellt).

Bei einer Mikroelektrodenfläche von 10 µm × 10 µm und bei 20 µm Elektrodenabstand ergeben sich bei beispielsweise 60 Spalten mit jeweils 60 Mikroelektroden insgesamt 3600 Mikroelektroden M₁ bis M_n auf einem Substratfeld mit einer Fläche von 1,8 mm × 1,8 mm.

Bei der Mikroelektroden-Anordnung kann die Ansteuerung der lichtempfindlichen Elemente gegebenenfalls auch mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgen.

Patentansprüche

1. Mikroelektroden-Anordnung zum ortsaufgelösten Ableiten elektrischer Zellpotentiale oder zur elektrischen Stimulation von Netzwerken biologischer Zellen, mit einer Vielzahl von Mikroelektroden, **dadurch gekennzeichnet**, daß jede Mikroelektrode (M₁ bis M_n) eine Kontaktierelektrode (K₁ bis K_n), die mit dem Netzwerk biologischer Zellen (Ze) in elektrischen Kontakt bringbar ist, eine Anschlußelektrode (A, A₁ bis A_n, A₁ bis A₅), die elektrisch leitend mit einem Meßgerät oder dgl. verbindbar ist und ein lichtempfindliches Element (P), das zwischen der Kontaktierelektrode (K₁ bis K_n) und der Anschlußelektrode (A, A₁ bis A_n, A₁ bis A₅) angeordnet ist, aufweist.
2. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Kontaktierelektrode (K₁ bis K_n) und/oder das lichtempfindliche Element (P) und/oder die Anschlußelektrode (A, A₁ bis A_n, A₁ bis A₅) Dünnschichtelemente sind.
3. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß es eine gemeinsame Anschlußelektrode (A, A₁ bis A₅) für alle Mikroelektroden (M₁ bis M_n) oder für eine Gruppe von Mikroelektroden (M₁ bis M_n) aufweist.
4. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß das lichtempfindliche Element (P) durchgehend über den Bereich aller oder mehrerer Mikroelektroden (M₁ bis M_n) ausgebildet ist.
5. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß sie eine Lichtfaseroptik zur Ansteuerung seiner Mikroelektroden (M₁ bis M_n) aufweist.
6. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 5,

dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtfaser für jede Mikroelektrode (M₁ bis M_n) aufweist.

7. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtfasern ein Substrat für die Mikroelektroden (M₁ bis M_n) bilden.

8. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 6 oder 7, dadurch gekennzeichnet, daß die Lichtfaseroptik eine Lichtquelle für jede Lichtfaser aufweist.

9. Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein fokussierter Lichtstrahl örtlich begrenzt auf ein lichtempfindliches Element (P) einer oder mehrerer Mikroelektroden (M₁ bis M_n) gerichtet ist.

10. Mikroelektroden-Anordnung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß die Ansteuerung mit einer Leuchtdiodenmatrix als Substrat oder durch ein projiziertes Lichtbild erfolgt.

11. Verwendung einer Mikroelektroden-Anordnung nach einem der Ansprüche 1 bis 10 als Implantat.

Hierzu 3 Seite(n) Zeichnungen

